

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

**PCT**

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 05 juillet 2001 (05.07.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/02393	Référence du dossier du déposant ou du mandataire 2524/PCT
Date du dépôt international (jour/mois/année) 28 août 2000 (28.08.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 26 août 1999 (26.08.99)
Déposant GODARD, Jean-Yves etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒

dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

22 février 2001 (22.02.01)

☐

dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection

☒

a été faite

☐

n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé H. Zhou no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

**PCT**

**NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT  
D'UN CHANGEMENT**

(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

VIEILLEFOSSE, Jean, Claude  
Aventis Pharma S.A.  
Département des Brevets  
102, route de Noisy  
F-93235 Romainville Cedex  
FRANCE

<b>Date d'expédition (jour/mois/année)</b> 09 février 2001 (09.02.01)	
<b>Référence du dossier du déposant ou du mandataire</b> 2524/PCT	<b>NOTIFICATION IMPORTANTE</b>
<b>Demande internationale no</b> PCT/FR00/02393	<b>Date du dépôt international (jour/mois/année)</b> 28 août 2000 (28.08.00)

<b>1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:</b> <input checked="" type="checkbox"/> le déposant <input type="checkbox"/> l'inventeur <input type="checkbox"/> le mandataire <input type="checkbox"/> le représentant commun		
<b>Nom et adresse</b> HOECHST MARION ROUSSEL 1, terrasse Bellini F-92800 Puteaux FRANCE	<b>Nationalité (nom de l'Etat)</b> FR	<b>Domicile (nom de l'Etat)</b> FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	
<b>2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:</b> <input checked="" type="checkbox"/> la personne <input checked="" type="checkbox"/> le nom <input checked="" type="checkbox"/> l'adresse <input type="checkbox"/> la nationalité <input type="checkbox"/> le domicile		
<b>Nom et adresse</b> AVENTIS PHARMA S.A. 20, avenue Raymond Aron F-92160 Antony FRANCE	<b>Nationalité (nom de l'Etat)</b> FR	<b>Domicile (nom de l'Etat)</b> FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	
<b>3. Observations complémentaires, le cas échéant:</b> <b>Le changement de nom s'applique également à l'adresse du mandataire.</b>		
<b>4. Une copie de cette notification a été envoyée:</b> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> à l'office récepteur  <input checked="" type="checkbox"/> à l'administration chargée de la recherche internationale  <input type="checkbox"/> à l'administration chargée de l'examen préliminaire international                         </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> aux offices désignés concernés  <input type="checkbox"/> aux offices élus concernés  <input type="checkbox"/> autre destinataire:                         </div> </div>		

<b>Bureau international de l'OMPI</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse  no de télécopieur (41-22) 740.14.35	<b>Fonctionnaire autorisé:</b>  Ellen Moyse  no de téléphone (41-22) 338.83.38
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT  
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

19.FEV.2001

VIEILLEFOSSE, Jean, Claude  
Aventis Pharma S.A.  
Département des Brevets  
102, route de Noisy  
F-93235 Romainville Cedex  
FRANCE

DEPARTEMENT DES BREVETS

Date d'expédition (jour/mois/année) 09 février 2001 (09.02.01)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 2524/PCT	
Demande internationale no PCT/FR00/02393	Date du dépôt international (jour/mois/année) 28 août 2000 (28.08.00)

## 1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

☒ le déposant      ☐ l'inventeur      ☐ le mandataire      ☐ le représentant commun

Nom et adresse HOECHST MARION ROUSSEL 1, terrasse Bellini F-92800 Puteaux FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

## 2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

☒ la personne      ☒ le nom      ☒ l'adresse      ☐ la nationalité      ☐ le domicile

Nom et adresse AVENTIS PHARMA S.A. 20, avenue Raymond Aron F-92160 Antony FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

## 3. Observations complémentaires, le cas échéant:

Le changement de nom s'applique également à l'adresse du mandataire.

## 4. Une copie de cette notification a été envoyée:

☒ à l'office récepteur      ☒ aux offices désignés concernés  
☒ à l'administration chargée de la recherche internationale      ☐ aux offices élus concernés  
☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international      ☐ autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Ellen Moyse no de téléphone (41-22) 338.83.38
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------

# PATENT CO-OPERATION TREATY

Issued by: THE INTERNATIONAL  
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

**PCT**  
**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF**  
**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**  
**REPORT**  
(rule 71.1 of the PCT)

Addressee:

VIEILLEFOSSE, Jean-Claude  
AVENTIS PHARMA S.A.  
PATENT DEPARTMENT  
102, ROUTE DE NOISY  
93235 ROMAINVILLE CEDEX  
FRANCE

Date of issue  
(day/month/year) 14.12.2001

File reference of the applicant or of the authorized agent  
2524/PCT

**IMPORTANT COMMUNICATION**

International application no.  
PCT/FR00/02393

International filing date (day/month/year)  
28/08/2000

Priority date (day/month/year)  
26/08/1999

Applicant  
AVENTIS PHARMA S.A. et al.

1. The applicant is hereby advised that the international preliminary examining authority has produced the international preliminary examination report for the international application and is sending it to him in the attached together with its annexes where appropriate.
2. A copy of the present report and, where appropriate, of its annexes is being sent to the International Office for communication to all the elected offices.
3. If any elected office so requires, the International Office will produce an English translation of the report (except for the annexes to the latter) and will send it to the offices concerned.

**4. REMINDER**

In order to commence the national phase at each elected office, the applicant must carry out certain actions (filing of translation and payment of national charges) within a period of 30 months starting from the priority date (or later in the case of some offices) (article 39.1) (see also the reminder issued by the International Office in form PCT/IB/301).

When a translation of the international application has to be sent to an elected office, it must include the translation of any annex to the international preliminary examination report. The applicant is responsible for the production of the translation in question and for its direct dispatch to each elected office concerned.

For further details concerning the applicable deadlines and the requirements of the elected offices, see Volume II of the PCT Guide for Applicants.

Name and postal address of the international preliminary  
examining authority  
European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. + 49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: + 49 89 2399 - 4465

Authorized official

Gallego, A

Tel. +49 89 2399-8102

[stamp]

# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or authorized agent's file reference 2524/PCT	FOR FURTHER ACTION see notification of transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No PCT/FR00/02393	International filing date (day/month/year) 28/08/2000	Priority date (day/month/year) 26/08/1999
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07H17/08		
Applicant AVENTIS PHARMA S.A. et al..		
<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT comprises 5 sheets, including the present cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> It is accompanied by ANNEXES, that is to say sheets of the description, claims or drawings which have been amended and which serve as the basis for this report or sheets containing rectifications made before this Authority responsible for the international preliminary examination (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of 5 sheets.</p>		
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability: citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations on the international application</p>		
Date of submission of the request for international preliminary examination 22/02/2001	Date of completion of this report 14.12.2001	
Name and postal address of the authority responsible for the international preliminary examination European Patent Office D-80298 Munich Tel. + 49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: + 49 89 2399 - 4465	<p>Authorized officer</p> <p>Hennard, C</p> <p>Telephone no. +49 89 2399 7355 [stamp]</p>	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application no. PCT/FR00/02393

**I. Basis of the report**

1. As regards the **elements** of the international application (*the substitute sheets which have been sent to the receiving office in response to a request made in accordance with Article 14 are considered, in this report, as having been "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments (rules 70.16 and 70.17).*):

**Description, pages:**

1,2	as originally filed			
3-5	received	30/11/2001	with letter of	30/11/2001

**Claims, nos.:**

1-14	received	30/11/2001	with letter of	30/11/2001
------	----------	------------	----------------	------------

**Drawings, sheets**

1/1	as originally filed
-----	---------------------

2. As regards the **language**, all the elements indicated above were at the disposal of the administration or were furnished to it in the language in which the international application was filed, except where a contrary indication is given regarding this point.

These elements were at the disposal of the administration or were delivered to it in the following language, which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (according to rule 23.1(b)).
- ☐ the publication language of the international application (according to rule 48.3(b)).
- ☐ the translation language furnished for the purposes of the international preliminary examination report (according to rule 55.2 or 55.3)
3. As regards the **nucleotide or amino acid sequences** disclosed in the international application (if appropriate), the international preliminary examination report was carried out on the basis of the sequence listings:
- ☐ contained in the international application, in written form.
- ☐ filed with the international application, in computer-readable form.
- ☐ furnished to the administration later, in written form.
- ☐ furnished to the administration later, in computer-readable form.
- ☐ The declaration, according to which the sequence listing in writing and provided later does not go further than the disclosure made in the application as filed, was provided.
- ☐ The declaration, according to which the information recorded in computer readable form is identical to that of the sequence listings presented in writing, was provided.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application no. PCT/FR00/02393

4. The amendments have led to the revocation:

☐ of the description, pages:

☐ of the claims, Nos.:

☐ of the drawings, pages:

5. ☐ The present report was drawn up disregarding (some of) the amendments, which were considered as going further than the disclosure of the invention as filed, as indicated hereafter (rule 70.2(c)):

*(Any amended page comprising amendments of this type must be indicated in point 1 and attached to the present report)*

6. Additional observations, if necessary:

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty	Yes: Claims	5-8 and 13
	No: Claims	1-4 and 9-12
Inventive step	Yes: Claims	5-8 and 13
	No: Claims	1-4 and 9-12
Industrial applicability	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	

2. Citations and explanations

**see separate sheet**

**VII. Defects in the international application**

The following defects, concerning the form or content of the international application, were noted:  
**see separate sheet**

**VIII. Observations on the international application**

The following observations were made as regards the clarity of the claims, the description and the drawings and the question of whether the claims are based entirely on the description:  
**see separate sheet**

**Regarding point V**

**Reasoned statement in accordance with Article 35(2) regarding novelty, inventive step and the possibility of industrial application: citations and explanations in support of this**

1. Reference is made to the following documents:

D1: DRUGS FUTURE (1998), 23(6), 591-597  
D2: EP-A-0 680 967, cited in the application  
D3: EP-A-0 130 160  
D4: PATENT ABSTRACTS OF JP 02 227130A  
D5: IL FARMACO , VOL. 48, No. 4, 1993, PAGES 473-485, cited in the application

2. **Novelty (Article 33(2) PCT):**

**D1** (page 591, left-hand column) and **D2** (claim 9; example 34) describe the preparation of telithromycin. The compound being known from the prior art, it does not become novel by presenting it in a particular solid form, in this case in the form of spherical agglomerates. Therefore, **claims 1-4** of the present application do not satisfy the conditions of **Article 33(2) PCT**. Similarly the products characterized by their preparation method and which form the subject-matter of **claims 9-12** are not novel. In fact, a product does not become novel by the sole fact of preparing it using a novel process. **Claims 9-12** do not therefore satisfy the conditions of **Article 33(2) PCT**.

The process for the preparation of agglomerates of telithromycin not being described in the documents cited, **claims 5-8 and 13** of the application are considered to be novel and therefore satisfy the conditions of **Article 33(2) PCT**.

3. **Inventive step Article 33(3) PCT:**

**D2** (page 6, lines 35-54; claim 9), which represents the closest prior art, relates to the preparation of telithromycin and states the different solid forms in which the compound can be prepared with a view to administration for therapeutic purposes.

The subject-matter of **claims 5-8 and 13** of the application is distinguished from that of **D2** by the process to obtain the agglomerates of the compound in question.

The problem to be solved by the present application consists in the preparation of



telithromycin in **spherical agglomerate** form intended to facilitate the microencapsulation of product (which therefore presents a galenical formulation which is better accepted by patients), which can be considered as an alternative to solid forms (granules or powder) known from **D2**.

**D5** describes the preparation of spherical agglomerates of meprobamate using a technique similar to that of the present application which uses three partially miscible solvents. In this document, it is the use of an emulsion that leads to the formation of the agglomerates.

Insofar as the method of the application uses a homogeneous medium (acetone – isopropyl ether) from which crystallization occurs (the water is present in such a small quantity that the solution remains homogeneous), this method cannot be derived from the prior art without proof of inventive step.

**Claims 5-8 and 13** of the present application satisfy the requirements of **Article 33(3) PCT**.

#### **Concerning point VII**

##### **Irregularities in the international application**

5. Figure (I) presented on page 1 of the description contains an error insofar as position 6 must be substituted by an O-methyl group (see also page 1, line 9-10) (**Article 5 PCT**).

#### **Concerning point VIII**

##### **Comments relating to the international application**

6. The nature of the protection sought through **claim 13** is not clearly defined due to the statement "Use of spherical agglomerates characterized in...." which it contains (**Article 6 PCT**).

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>2524/PCT</b>	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/ 02393</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>28/08/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>26/08/1999</b>
Déposant  <b>AVENTIS PHARMA S.A</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

**1. Base du rapport**

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

**4. En ce qui concerne le titre,**

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- ☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**5. En ce qui concerne l'abrégé,**

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- ☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

**6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°**

- ☐ suggérée par le déposant.
- ☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- ☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 00/02393

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7 C07H17/08 A61K9/16 A61K9/50		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07H A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	GRAUL, A. ET AL: "HMR-3647, an antimicrobial ketolide" DRUGS FUTURE (1998), 23(6), 591-597, XP000909275 page 591 page 594, colonne de gauche ---	1,5,9
A	EP 0 680 967 A (ROUSSEL UCLAF) 8 novembre 1995 (1995-11-08) page 6, ligne 35 - ligne 57 revendications 1,7 ---	1,5,9
A	EP 0 130 160 A (UNIV OHIO STATE RES FOUND) 2 janvier 1985 (1985-01-02) revendications 1,4 ---	1,5,9
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*&amp;* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">15 mars 2001</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">23/03/2001</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Held, P</div>

## C.(suite), DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 539 (C-0782), 28 novembre 1990 (1990-11-28) & JP 02 227130 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 10 septembre 1990 (1990-09-10) abrégé ---	5,9
A	GUILLAUME ET AL.: "Spherical crystallization of meprobamate" IL FARMACO, vol. 48, no. 4, 1993, pages 473-485, XP000906957 cité dans la demande page 473 -page 475 -----	5,9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02393

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0680967	A	08-11-1995	FR 2719587 A	10-11-1995
			AP 558 A	07-11-1996
			AT 172203 T	15-10-1998
			AU 684027 B	27-11-1997
			AU 2449995 A	29-11-1995
			BG 100951 A	29-08-1997
			BR 9507700 A	19-08-1997
			CA 2189271 A	09-11-1995
			CN 1151746 A, B	11-06-1997
			CN 1229082 A	22-09-1999
			CZ 9603214 A	13-08-1997
			DE 69505296 D	19-11-1998
			DE 69505296 T	22-04-1999
			DK 680967 T	23-06-1999
			ES 2122472 T	16-12-1998
			FI 964395 A	31-10-1996
			WO 9529929 A	09-11-1995
			HK 1010732 A	19-05-2000
			HU 75698 A	28-05-1997
			IL 113245 A	30-11-1999
			JP 2992540 B	20-12-1999
			JP 8053489 A	27-02-1996
			JP 11152296 A	08-06-1999
			LV 11739 A	20-04-1997
			LV 11739 B	20-08-1997
			MD 1233 B	31-05-1999
			NO 964654 A	04-11-1996
			NZ 285416 A	27-07-1997
			PL 317071 A	03-03-1997
			RO 113350 B	30-06-1998
			SI 680967 T	28-02-1999
			SK 140296 A	08-04-1998
			US 5635485 A	03-06-1997
			US 6100404 A	08-08-2000
			ZA 9503501 A	02-05-1996
EP 0130160	A	02-01-1985	AT 31635 T	15-01-1988
			AU 569534 B	04-02-1988
			AU 3102684 A	25-01-1985
			CA 1245631 A	29-11-1988
			CY 1557 A	22-03-1991
			DE 3468336 D	11-02-1988
			DK 59185 A	08-02-1985
			ES 533586 D	16-12-1985
			ES 8603260 A	16-04-1986
			FI 850712 A, B,	21-02-1985
			GB 2151925 A	31-07-1985
			HK 70590 A	14-09-1990
			HU 35532 A	29-07-1985
			IL 72104 A	31-03-1988
			JP 4056659 B	09-09-1992
			JP 60501594 T	26-09-1985
			KR 9108364 B	12-10-1991
			NO 850447 A	06-02-1985
			NO 161715 B	12-06-1989
			NZ 208580 A	12-11-1986
			PH 22911 A	24-01-1989
			SG 55590 G	07-09-1990

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0130160      A		WO 8500110 A US 4606939 A	17-01-1985 19-08-1986
JP 02227130      A	10-09-1990	NONE	

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

REC'D 18 DEC 2001

WIPO

PCT

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire 2524/PCT	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/02393	Date du dépôt international (jour/mois/année) 28/08/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 26/08/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07H17/08		
Déposant AVENTIS PHARMA S.A. et al.		

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
  - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 5 feuilles.

- Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 22/02/2001	Date d'achèvement du présent rapport 14.12.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:   Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé  Hennard, C  N° de téléphone +49 89 2399 7355 

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/02393

## I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

### Description, pages:

1,2                      version initiale

3-5                      reçue(s) le                      30/11/2001    avec la lettre du                      30/11/2001

### Revendications, N°:

1-13                      reçue(s) le                      30/11/2001    avec la lettre du                      30/11/2001

### Dessins, feuilles:

1/1                      version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02393

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 5-8 et 13
	Non : Revendications 1-4 et 9-12
Activité inventive	Oui : Revendications 5-8 et 13
	Non : Revendications 1-4 et 9-12
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-13
	Non : Revendications

2. Citations et explications  
**voir feuille séparée**

**VII. Irrégularités dans la demande internationale**

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :  
**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :  
**voir feuille séparée**

**Concernant le point V****Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Il est fait référence aux documents suivants :

D1: DRUGS FUTURE (1998), 23(6), 591-597

D2: EP-A-0 680 967, cité dans la demande

D3: EP-A-0 130 160

D4: PATENT ABSTRACTS OF JP 02 227130 A

D5: IL FARMACO, vol. 48, no. 4, 1993, pages 473-485, cité dans la demande

2. **Nouveauté (Article 33(2) du PCT) :**

**D1** (page 591, colonne de gauche) et **D2** (revendication 9 ; exemple 34) décrivent la préparation de la télithromycine. Le composé étant connu de l'art antérieur, il ne devient pas nouveau en le présentant sous une forme solide particulière, en l'occurrence sous forme d'agglomérats sphériques. De ce fait, les **revendications 1-4** de la présente demande ne remplissent pas les conditions de l'**Article 33(2) du PCT**. De même les produits caractérisés par leur méthode de préparation et qui font l'objet des **revendications 9-12** ne sont pas nouveaux. En effet, un produit ne devient pas nouveau par le seul fait de le préparer à l'aide d'un procédé nouveau. Les **revendications 9-12** ne remplissent donc pas les conditions de l'**Article 33(2) du PCT**.

Le procédé de préparation des agglomérats de télithromycine n'étant pas décrit dans les documents cités, les **revendications 5-8 et 13** de la demande sont considérées nouvelles et de ce fait remplissent les conditions de l'**Article 33(2) du PCT**.

3. **Activité inventive (Article 33(3) du PCT) :**

**D2** (page 6, lignes 35-54 ; revendication 9), qui représente l'art antérieur le plus rapproché, concerne la préparation de la télithromycine et énonce les différentes formes solides sous lesquelles le composé peut être préparé en vue d'une administration à but thérapeutique.

Le sujet des **revendications 5-8 et 13** de la demande se distingue de celui de **D2** par le procédé décrit pour obtenir les agglomérats du composé en question.

Le problème à résoudre par la présente demande consiste en la préparation de

télithromycine sous une forme d'**agglomérat sphérique** destinée à faciliter la micro-encapsulation du produit (qui présente ainsi une formulation galénique mieux acceptée par les patients), qui peut être considérée comme une alternative aux formes solides (granulés ou poudre) connues de **D2**.

**D5** décrit la préparation d'agglomérats sphériques de méprobamate utilisant une technique analogue à celle de la présente demande mettant en oeuvre trois solvants partiellement miscibles. Dans ce document, c'est l'utilisation d'une émulsion qui conduit à la formation d'agglomérats.

Dans la mesure où la méthode de la demande utilise un milieu homogène (acétone-éther isopropylique) à partir duquel la cristallisation a lieu (l'eau est présent en si faible quantité que la solution reste homogène), cette méthode ne peut pas être déduite de l'art antérieur sans faire preuve d'activité inventive.

Les **revendications 5-8 et 13** de la présente demande satisfont aux exigences de l'**Article 33(3)** du PCT.

#### **Concernant le point VII**

##### **Irrégularités dans la demande internationale**

5. La figure (I) présentée à la page 1 de la description comporte une erreur dans la mesure où la position 6 doit être substituée par un groupe O-méthyl (Voir également page 1, ligne 9-10) (**Article 5** du PCT).

#### **Concernant le point VIII**

##### **Observations relatives à la demande internationale**

6. La nature de la protection recherchée à l'aide de la **revendication 13** n'est pas clairement définie en raison de l'énoncé "Application des agglomérats sphériques caractérisée en ..." qu'elle contient (**Article 6** du PCT).

particules est située vers 100 microns, c'est-à-dire caractérisé en ce que la moitié des agglomérats ont une taille inférieure à 100 microns.

L'invention a également pour objet un procédé de  
5 préparation d'agglomérats sphériques caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de télithromycine, puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en télithromycine qui cristallise progressivement.

L'invention a notamment pour objet un procédé de  
10 préparation caractérisé en ce que l'on utilise une solution de télithromycine dans l'acétone.

L'invention a plus particulièrement pour objet un  
procédé de préparation caractérisé en ce que la  
cristallisation a lieu dans un mélange acétone/éther  
15 isopropylique.

Dans un mode de réalisation préféré, la cristallisation est réalisée entre -5 et -15°C. La taille des agglomérats sphériques est contrôlée en ajustant la vitesse d'agitation.

L'invention a enfin pour objet les agglomérats  
20 sphériques de télithromycine tels qu'obtenus par le procédé de préparation décrit plus haut.

L'exemple suivant illustre l'invention sans toutefois la limiter.

**EXEMPLE :**

25 a) Préparation de la solution acétonique

On introduit sous azote :

- |                        |        |
|------------------------|--------|
| - télithromycine       | 64 g   |
| - acétone pure anhydre | 128 ml |

On agite sous une légère surpression d'azote entre 19°C  
30 et 21°C et vérifie que la dissolution est totale.

On ajoute, si nécessaire, la quantité d'eau pour obtenir un produit à 2,9 %, on ajoute :

- |                     |          |
|---------------------|----------|
| - eau déminéralisée | 0,26 ml. |
|---------------------|----------|

b) Cristallisation

35 Dans un réacteur à double enveloppe muni d'un agitateur mécanique, d'une sonde thermométrique et d'une arrivée d'azote, on introduit sous azote :

- |                       |        |
|-----------------------|--------|
| - éther isopropylique | 640 ml |
|-----------------------|--------|

- acétone pure anhydre 12,8 ml

On stabilise la température entre 19° et 21°C.

On introduit 5 % en masse de la solution acétonique tout en agitant à 350 tr/min.

- 5 Puis, tout en agitant à 350 tr/min, on amorce la cristallisation avec de la télithromycine micronisée 0,96 g mise en suspension par sonication dans :

éther isopropylique 3,2 ml

- 10 La cristallisation se développe immédiatement après amorçage.

On agite pendant 15 minutes à 20±1°C puis refroidit la suspension à -10±1°C en 30 minutes.

On introduit le reste de la solution acétonique :

solution acétonique de télithromycine 157,2 g

- 15 On agite encore pendant 1 h à -10°C.

#### c) Isolement

On essore à fond et lave par clairçage à deux reprises avec à chaque fois :

éther isopropylique 64 ml.

- 20 On sèche en étuve à 40°C sous vide. On tamise sur une grille de 500 µm.

On obtient 50,4 g d'agglomérats sphériques de télithromycine.

#### Granulométrie

- 25 La taille des particules est déterminée par diffraction laser à l'aide d'un granulomètre modèle HELOS SYMPATEC®.

Les résultats obtenus sont les suivants :

10 % des particules ont un diamètre < 77 microns

50 % des particules ont un diamètre < 107 microns

- 30 90 % des particules ont un diamètre < 166 microns.

La figure 1 représente des agglomérats obtenus en opérant comme indiqué ci-dessus, l'échelle est

1 cm = 150 microns.

#### Application

- 35 Le produit de l'exemple a été utilisé pour préparer par coacervation simple ou par pulvérisation directe d'un polymère approprié des micro-capsules destinées à la préparation de suspensions orales à préparer extemporanément.

5

Les suspensions préparées sont acceptées par les enfants  
et conservent une bonne cinétique de libération.

REVENDICATIONS

- 1) Agglomérats sphériques de télithromycine.
- 2) Agglomérats sphériques de télithromycine selon la revendication 1, caractérisés en ce que la taille des  
5 particules est comprise entre 30 et 400 microns.
- 3) Agglomérats sphériques de télithromycine selon la revendication 2, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située entre 80 et 150 microns.
- 4) Agglomérats sphériques de télithromycine selon l'une  
10 quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située vers 100 microns.
- 5) Procédé de préparation d'agglomérats selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de télithromycine,  
15 puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en télithromycine qui cristallise progressivement.
- 6) Procédé de préparation selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on utilise une solution de télithromycine dans l'acétone.
- 20 7) Procédé de préparation selon la revendication 5 ou 6, caractérisé en ce que la cristallisation a lieu dans un mélange acétone/éther isopropylique.
- 8) Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que la  
25 cristallisation est réalisée entre -5° et -15°C.
- 9) Agglomérats sphériques de télithromycine tels qu'obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 8.
- 10) Agglomérats sphériques de télithromycine selon la  
30 revendication 9, caractérisés en ce que la taille des particules est comprise entre 30 et 400 microns.
- 11) Agglomérats sphériques de télithromycine selon la revendication 10, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située entre 80 et 150 microns.
- 35 12) Agglomérats sphériques de télithromycine selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située vers 100 microns.
- 13) Application des agglomérats sphériques selon l'une

7

quelconque des revendications 1 à 4 et 9 à 12, caractérisée en ce que l'on entoure les agglomérats sphériques d'une couche de polymère pour obtenir la forme galénique recherchée.



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

10/049874

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

6

Applicant's or agent's file reference 2524/PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/02393	International filing date (day/month/year) 28 August 2000 (28.08.00)	Priority date (day/month/year) 26 August 1999 (26.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07H 17/08		
Applicant AVENTIS PHARMA S.A.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>5</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 22 February 2001 (22.02.01)	Date of completion of this report 14 December 2001 (14.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02393

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1,2, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages 3-5, filed with the letter of 30 November 2001 (30.11.2001),  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. 1-13, filed with the letter of 30 November 2001 (30.11.2001),  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/1, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/02393

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	5-8 and 13	YES
	Claims	1-4 and 9-12	NO
Inventive step (IS)	Claims	5-8 and 13	YES
	Claims	1-4 and 9-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations****1. Reference is made to the following documents:**

D1: DRUGS FUTURE (1998), 23(6), 591-597

D2: EP A 0 680 967, cited in the application

D3: EP A 0 130 160

D4: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, JP A 02 227130

D5: IL FARMACO, Vol. 48, No. 4, 1993, pages 473-485,  
cited in the application**2. Novelty (PCT Article 33(2)):**

D1 (page 591, left-hand column) and D2 (Claim 9; Example 34) describe the preparation of telithromycin. Since said compound is known from the prior art, presenting it in a specific solid form (spherical aggregates, in this case) does not render it novel. Thus, **Claims 1-4** of the present application do not meet the requirements of **PCT Article 33(2)**. Likewise, the products characterized in terms of their preparation method, which are the subject matter of **Claims 9-12**, are not considered to be novel. Indeed, using a novel method for preparing a product is not sufficient to render said product novel. **Claims 9-12** thus do not meet the requirements of **PCT Article 33.2**.

Since the method for preparing telithromycin aggregates has not been described in the cited documents, **Claims 5-8**

and 13 of the application are considered to be novel and thus meet the requirements of **PCT Article 33(2)**.

**3. Inventive step [PCT Article 33(3)]:**

**D2** (page 6, lines 35-54; Claim 9), which is considered to be the closest prior art, concerns the preparation of telithromycin and outlines the various solid forms in which said compound can be prepared for therapeutic administration.

The subject matter of **Claims 5-8 and 13** of the application differs from that of **D2** in terms of the method for obtaining aggregates of said compound.

The problem that the present invention sets out to solve can thus be considered to be that of preparing telithromycin in the form of a **spherical aggregate** in order to facilitate micro-encapsulation of the product (and thereby obtain a dosage form that is better accepted by patients), which can be considered to be an alternative to the solid forms (granules or powders) known from **D2**. **D5** describes preparing spherical aggregates of meprobamate using an equivalent technique to that of the present application, using three partially miscible solvents. In said document, aggregates are formed via the use of an emulsion.

The method of the application wherein a homogenous medium (isopropyllic ether acetone) is used for the crystallization to take place (so little water is present that the solution remains homogenous) cannot be deduced from the prior art without exercising an inventive step. **Claims 5-8 and 13** of the present application thus meet the requirements of **PCT Article 33(3)**.

**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

5. The figure (I) on page 1 of the description contains an error: Position 6 must be substituted by an O-methyl group (see also page 1, lines 9-10) (**PCT Article 5**).

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 00/02393

## VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

6. The wording of **Claim 13**, "Use of the spherical aggregates characterized in that..." renders the type of protection sought unclear.

A subject of the invention is spherical agglomerates of telithromycin characterized in that the size of the particles is between 30 and 400 microns.

5 A quite particular subject of the invention is spherical agglomerates of telithromycin characterized in that the median size of the particles is situated between 80 and 150 microns and in particular spherical agglomerates of telithromycin characterized in that the median size of the particles is situated towards 100 microns, i.e. characterized  
10 in that half of the agglomerates are less than 100 microns in size.

A subject of the invention is also a process for the preparation of spherical agglomerates characterized in that a suspension of telithromycin crystals is prepared, and these  
15 crystals are then coated with a phase insoluble in telithromycin which progressively crystallizes.

A subject of the invention is in particular a preparation process characterized in that a solution of telithromycin in acetone is used.

20 A more particular subject of the invention is a preparation process characterized in that the crystallization takes place in an acetone/isopropyl ether mixture.

In a preferred embodiment, the crystallization is carried out between -5 and -15°C. The size of the spherical  
25 agglomerates is controlled by adjusting the stirring speed.

The following example illustrates the invention without, however, limiting it.

**EXAMPLE:**

a) Preparation of the acetone solution

30 The following are introduced under nitrogen:

- telithromycin	64 g
- anhydrous pure acetone	128 ml

Stirring is carried out under a slight nitrogen overpressure between 19°C and 21°C and a check is carried out to ensure that the dissolution is total.

If necessary, the quantity of water is added to obtain a  
5 2.9% product, adding:

- demineralized water 0.26 ml.

b) Crystallization

The following are introduced under nitrogen, into a double-casing reactor fitted with a mechanical stirrer, a  
10 thermometric probe and a nitrogen inlet:

- isopropyl ether 640 ml

- anhydrous pure acetone 12.8 ml

The temperature is stabilized between 19°C and 21°C.

5% by mass of the acetone solution is introduced, while  
15 stirring at 350 rpm.

Then, while still stirring at 350 rpm, the crystallization is initiated with 0.96 g of micronized telithromycin suspended by sonication in:

isopropyl ether 3.2 ml

20 Crystallization develops immediately after initiation.

Stirring is carried out for 15 minutes at 20±1°C then the suspension is cooled down to -10±1°C over 30 minutes.

The rest of the acetone solution is introduced:

acetone solution of telithromycin 157.2 g

25 Stirring is carried out for another 1 hour at -10°C.

c) Isolation

Thorough drying and washing by clarifications are carried out twice with, each time:

isopropyl ether 64 ml.

30 Drying is carried out in an oven at 40°C under vacuum, followed by sieving on a 500 µm grid.

50.4 g of spherical agglomerates of telithromycin are obtained.



### Granulometry

The size of the particles is determined by laser diffraction using a HELOS SYMPATEC® model granulometer.

The results obtained are the following:

- 5 10% of the particles have a diameter of < 77 microns
- 50% of the particles have a diameter of < 107 microns
- 90% of the particles have a diameter of < 166 microns.

Figure 1 represents agglomerates obtained by operating as shown above, the scale being

- 10 1 cm = 150 microns.

### Use

- The product of the example was used to prepare, by simple coacervation or by direct spraying of a suitable polymer, micro-capsules intended for the preparation of oral
- 15 suspensions to be prepared extemporaneously.

The prepared suspensions are accepted by children and retain good release kinetics.

CLAIMS

- 1) Spherical agglomerates of telithromycin.
- 2) Spherical agglomerates of telithromycin according to  
5 claim 1, characterized in that the size of the particles is  
between 30 and 400 microns.
- 3) Spherical agglomerates of telithromycin according to  
claim 2, characterized in that the median size of the  
particles is situated between 80 and 150 microns.
- 10 4) Spherical agglomerates of telithromycin according to any  
one of claims 1 to 3, characterized in that the median size  
of the particles is situated towards 100 microns.
- 5) Process for the preparation of agglomerates according to  
any one of claims 1 to 4, characterized in that a suspension  
15 of telithromycin crystals is prepared, and these crystals are  
then coated with a phase insoluble in telithromycin which  
progressively crystallizes.
- 6) Preparation process according to claim 5, characterized  
in that a solution of telithromycin in acetone is used.
- 20 7) Preparation process according to claim 5 or 6,  
characterized in that the crystallization takes place in an  
acetone/isopropyl ether mixture.
- 8) Preparation process according to any one of claims 5 to  
7, characterized in that the crystallization is carried out  
25 between  $-5^{\circ}\text{C}$  and  $-15^{\circ}\text{C}$ .
- 9) Use of the spherical agglomerates according to any one  
of claims 1 to 4, characterized in that the spherical  
agglomerates are surrounded by a layer of polymer in order to  
obtain the sought galenical form.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
1 mars 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/14393 A2

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>: C07H, A61K /
- (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/02393
- (22) Date de dépôt international: 28 août 2000 (28.08.2000)
- (25) Langue de dépôt: français
- (26) Langue de publication: français
- (30) Données relatives à la priorité:  
99/10810 26 août 1999 (26.08.1999) FR
- (71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): AVEN-  
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,  
F-92160 Antony (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (73) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): GODARD,  
Jean-Yves [FR/FR]; 1A, place des Fêtes, F-93340 Le  
Raincy (FR). ROGNON, Valérie [FR/FR]; 5, rue des  
Fougères, F-93470 Coubron (FR).
- (74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean, Claude Aventis  
Pharma S.A.; Département des Brevets, 102, route de  
Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).
- (81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG,  
BR, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA,  
MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT,  
UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée:  
— *Sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport.*
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.*

(54) Title: SPHERICAL TELITHROMYCIN CLUSTERS, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF IN THE  
PREPARATION OF PHARMACEUTICAL FORMS

(54) Titre: AGGLOMERATS SPHERIQUES DE TELITHROMYCINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR AP-  
PLICATION DANS LA PREPARATION DE FORMES PHARMACEUTIQUES

(57) Abstract: The invention relates to spherical telithromycin clusters and to a method for the production thereof characterized  
in that a telithromycin crystal suspension is prepared, said crystals are coated with a telithromycin insoluble phase which gradually  
crystallizes. The spherical telithromycin clusters are used in the preparation of micro-capsules.

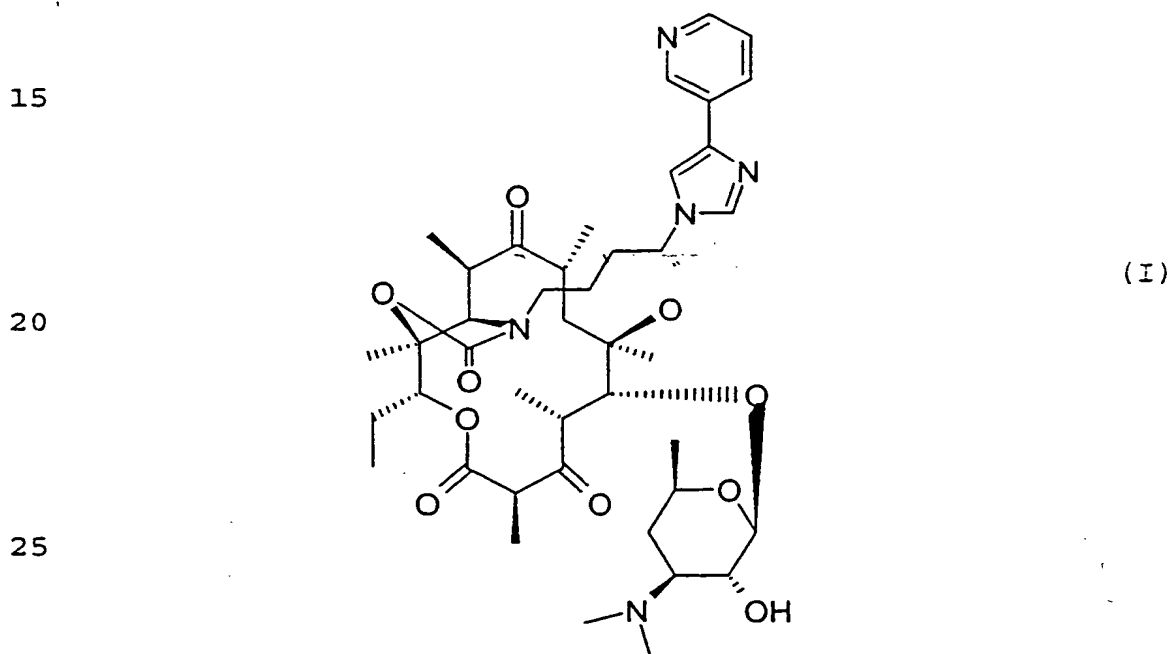
(57) Abrégé: L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de télithromycine. L'invention a pour objet un procédé caractérisé  
en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de télithromycine, puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en télithromycine  
qui cristallise progressivement. Les agglomérats sphériques de l'invention trouvent leur application dans la préparation de micro  
capsules.

WO 01/14393 A2

Agglomérats sphériques de télithromycine, leur procédé  
de préparation et leur application dans la préparation  
de formes pharmaceutiques.

La présente invention a pour objet les agglomérats  
5 sphériques de télithromycine, leur procédé de préparation et  
leur application dans la préparation de formes  
pharmaceutiques.

La télithromycine ou 11,12-dideoxy-3-de((2,6-dideoxy-3-  
C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-  
10 méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-  
imidazol-1-yl)butyl)imino))-érythromycine est un produit doué  
de propriétés antibiotiques de structure :



décrit et revendiqué dans le brevet européen 680967.

30 La voie orale est une forme d'administration privilégiée  
pour ce produit. Certains patients, les enfants en  
particulier ont des difficultés pour avaler les comprimés et  
les gélules et de ce fait, il est souhaitable de disposer  
d'autres formes d'administration par exemple des suspensions  
35 orales, prêtes à l'emploi ou préparées extemporanément au  
moment de l'emploi.

La télithromycine est un principe actif qui présente un  
mauvais goût. Il faut donc préparer des formes galéniques qui

masquent le goût du produit et conservent néanmoins une bonne biodisponibilité.

Les qualités physico-chimiques de la télithromycine sont telles qu'elles permettent la micro-encapsulation, c'est-à-dire l'enrobage du principe actif par un polymère ou un mélange de polymères.

La micro-encapsulation peut être réalisée par pulvérisation d'un polymère ou par polymérisation interfaciale ou par coacervation. Pour obtenir une bonne micro-encapsulation, il faut disposer de particules sphériques de principe actif, des particules qui ne soient ni trop petites, pour éviter qu'elles ne s'agglomèrent entre elles, ni trop grosses pour que la dissolution ne soit trop lente, les particules doivent être sphériques pour que le recouvrement du principe actif par le polymère soit correct et pour obtenir une bonne cinétique de libération du principe actif.

L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de télithromycine.

Les agglomérats sphériques sont obtenus comme indiqué ci-après par transformation directe des cristaux en amas de forme sphérique.

A propos des agglomérats sphériques en général, on peut se reporter à l'article de Frederica Guillaume et Anne-Marie Guyot-Hermann Il Farmaco XLVIII 1993 pages 473 et suivantes.

Les agglomérats de l'invention permettent une bonne micro-encapsulation et l'invention a notamment pour objet l'application caractérisée en ce que l'on entoure les agglomérats sphériques d'une couche de polymère pour obtenir la forme galénique recherchée, par exemple des micro-capsules.

L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de télithromycine caractérisés en ce que la taille des particules est comprise entre 30 et 400 microns.

L'invention a tout spécialement pour objet les agglomérats sphériques de télithromycine caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située entre 80 et 150 microns et notamment les agglomérats sphériques de télithromycine caractérisés en ce que la taille médiane des

particules est située vers 100 microns, c'est-à-dire caractérisé en ce que la moitié des agglomérats ont une taille inférieure à 100 microns.

L'invention a également pour objet un procédé de  
5 préparation d'agglomérats sphériques caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de télithromycine, puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en télithromycine qui cristallise progressivement.

L'invention a notamment pour objet un procédé de  
10 préparation caractérisé en ce que l'on utilise une solution de télithromycine dans l'acétone.

L'invention a plus particulièrement pour objet un  
procédé de préparation caractérisé en ce que la  
cristallisation a lieu dans un mélange acétone/éther  
15 isopropylique.

Dans un mode de réalisation préféré, la cristallisation est réalisée entre -5 et -15°C. La taille des agglomérats sphériques est contrôlée en ajustant la vitesse d'agitation.

L'exemple suivant illustre l'invention sans toutefois la  
20 limiter.

EXEMPLE :

a) Préparation de la solution acétonique

On introduit sous azote :

- télithromycine	64 g
25 - acétone pure anhydre	128 ml

On agite sous une légère surpression d'azote entre 19°C et 21°C et vérifie que la dissolution est totale.

On ajoute, si nécessaire, la quantité d'eau pour obtenir un produit à 2,9 %, on ajoute :

30 - eau déminéralisée	0,26 ml.
------------------------	----------

b) Cristallisation

Dans un réacteur à double enveloppe muni d'un agitateur mécanique, d'une sonde thermométrique et d'une arrivée d'azote, on introduit sous azote :

35 - éther isopropylique	640 ml
- acétone pure anhydre	12,8 ml

On stabilise la température entre 19° et 21°C.

On introduit 5 % en masse de la solution acétonique tout

en agitant à 350 tr/min.

Puis, tout en agitant à 350 tr/min, on amorce la cristallisation avec de la télithromycine micronisée 0,96 g mise en suspension par sonication dans :

5 éther isopropylique 3,2 ml

La cristallisation se développe immédiatement après amorçage.

On agite pendant 15 minutes à  $20 \pm 1^\circ\text{C}$  puis refroidit la suspension à  $-10 \pm 1^\circ\text{C}$  en 30 minutes.

10 On introduit le reste de la solution acétonique :  
solution acétonique de télithromycine 157,2 g

On agite encore pendant 1 h à  $-10^\circ\text{C}$ .

#### c) Isolement

On essore à fond et lave par clairçage à deux reprises  
15 avec à chaque fois :

éther isopropylique 64 ml.

On sèche en étuve à  $40^\circ\text{C}$  sous vide. On tamise sur une grille de 500  $\mu\text{m}$ .

On obtient 50,4 g d'agglomérats sphériques de  
20 télithromycine.

#### Granulométrie

La taille des particules est déterminée par diffraction laser à l'aide d'un granulomètre modèle HELOS SYMPATEC®.

Les résultats obtenus sont les suivants :

25 10 % des particules ont un diamètre < 77 microns  
50 % des particules ont un diamètre < 107 microns  
90 % des particules ont un diamètre < 166 microns.

La figure 1 représente des agglomérats obtenus en opérant comme indiqué ci-dessus, l'échelle est

30 1 cm = 150 microns.

#### Application

Le produit de l'exemple a été utilisé pour préparer par coacervation simple ou par pulvérisation directe d'un polymère approprié des micro-capsules destinées à la  
35 préparation de suspensions orales à préparer extemporanément.

Les suspensions préparées sont acceptées par les enfants et conservent une bonne cinétique de libération.

REVENDICATIONS

- 1) Agglomérats sphériques de télithromycine.
- 2) Agglomérats sphériques de télithromycine selon la revendication 1, caractérisés en ce que la taille des  
5 particules est comprise entre 30 et 400 microns.
- 3) Agglomérats sphériques de télithromycine selon la revendication 2, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située entre 80 et 150 microns.
- 4) Agglomérats sphériques de télithromycine selon l'une  
10 quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située vers 100 microns.
- 5) Procédé de préparation d'agglomérats selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que  
15 l'on prépare une suspension de cristaux de télithromycine, puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en télithromycine qui cristallise progressivement.
- 6) Procédé de préparation selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on utilise une solution de télithromycine dans l'acétone.
- 20 7) Procédé de préparation selon la revendication 5 ou 6, caractérisé en ce que la cristallisation a lieu dans un mélange acétone/éther isopropylique.
- 8) Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que la  
25 cristallisation est réalisée entre -5° et -15°C.
- 9) Application des agglomérats sphériques selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'on entoure les agglomérats sphériques d'une couche de polymère pour obtenir la forme galénique recherchée.



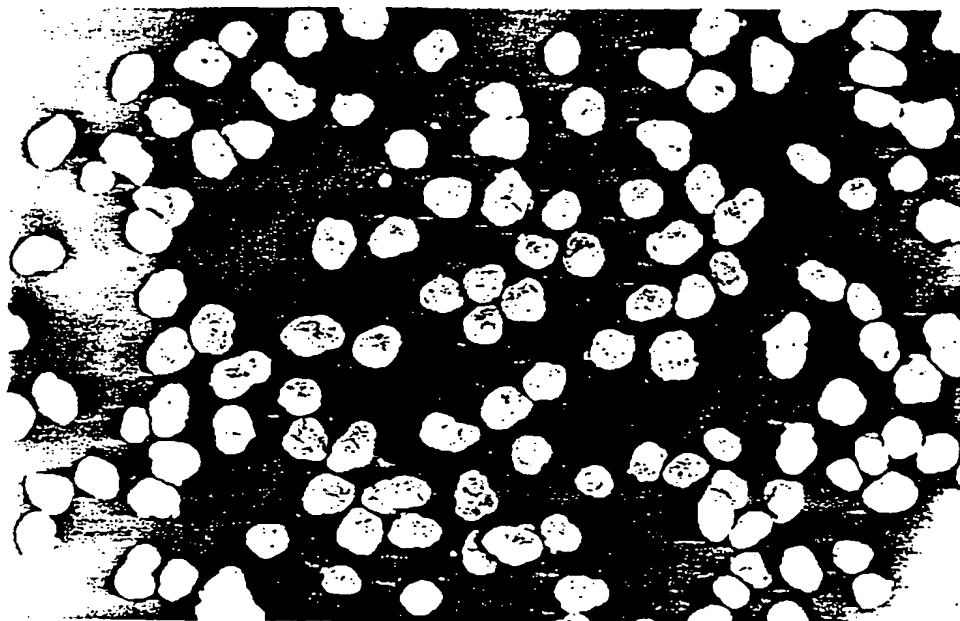


FIGURE 1

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
1 mars 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/14393 A3**

(51) Classification internationale des brevets:  
C07H 17/08, A61K 9/16, 9/50

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/02393

(22) Date de dépôt international: 28 août 2000 (28.08.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/10810 26 août 1999 (26.08.1999) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): AVEN-  
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,  
F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): GODARD,  
Jean-Yves [FR/FR]; 1A, place des Fêtes, F-93340 Le  
Raincy (FR). ROGNON, Valérie [FR/FR]; 5, rue des  
Fougères, F-93470 Coubron (FR).

(74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean, Claude Aventis  
Pharma S.A.; Département des Brevets, 102, route de  
Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG,  
BR, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA,  
MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT,  
UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 21 juin 2001

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: SPHERICAL TELITHROMYCIN CLUSTERS, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF IN THE  
PREPARATION OF PHARMACEUTICAL FORMS

(54) Titre: AGGLOMERATS SPHERIQUES DE TELITHROMYCINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR AP-  
PLICATION DANS LA PREPARATION DE FORMES PHARMACEUTIQUES

(57) Abstract: The invention relates to spherical telithromycin clusters and to a method for the production thereof characterized  
in that a telithromycin crystal suspension is prepared, said crystals are coated with a telithromycin insoluble phase which gradually  
crystallizes. The spherical telithromycin clusters are used in the preparation of micro-capsules.

(57) Abrégé: L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de télithromycine. L'invention a pour objet un procédé caractérisé  
en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de télithromycine, puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en télithromycine  
qui cristallise progressivement. Les agglomérats sphériques de l'invention trouvent leur application dans la préparation de micro  
capsules.

WO 01/14393 A3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int .lional Application No

PCT/FR 00/02393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07H17/08 A61K9/16 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GRAUL, A. ET AL: "HMR-3647, an antimicrobial ketolide" DRUGS FUTURE (1998), 23(6), 591-597, XP000909275 page 591 page 594, left-hand column	1,5,9
A	EP 0 680 967 A (ROUSSEL UCLAF) 8 November 1995 (1995-11-08) page 6, line 35 - line 57 claims 1,7	1,5,9
A	EP 0 130 160 A (UNIV OHIO STATE RES FOUND) 2 January 1985 (1985-01-02) claims 1,4  --- -/--	1,5,9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 March 2001

Date of mailing of the international search report

23/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Held, P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02393

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 539 (C-0782), 28 November 1990 (1990-11-28) & JP 02 227130 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 10 September 1990 (1990-09-10) abstract	5,9
A	GUILLAUME ET AL.: "Spherical crystallization of meprobamate" IL FARMACO, vol. 48, no. 4, 1993, pages 473-485, XP000906957 cited in the application page 473 -page 475	5,9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0680967 A	08-11-1995	FR 2719587 A	10-11-1995
		AP 558 A	07-11-1996
		AT 172203 T	15-10-1998
		AU 684027 B	27-11-1997
		AU 2449995 A	29-11-1995
		BG 100951 A	29-08-1997
		BR 9507700 A	19-08-1997
		CA 2189271 A	09-11-1995
		CN 1151746 A, B	11-06-1997
		CN 1229082 A	22-09-1999
		CZ 9603214 A	13-08-1997
		DE 69505296 D	19-11-1998
		DE 69505296 T	22-04-1999
		DK 680967 T	23-06-1999
		ES 2122472 T	16-12-1998
		FI 964395 A	31-10-1996
		WO 9529929 A	09-11-1995
		HK 1010732 A	19-05-2000
		HU 75698 A	28-05-1997
		IL 113245 A	30-11-1999
		JP 2992540 B	20-12-1999
		JP 8053489 A	27-02-1996
		JP 11152296 A	08-06-1999
		LV 11739 A	20-04-1997
		LV 11739 B	20-08-1997
		MD 1233 B	31-05-1999
		NO 964654 A	04-11-1996
		NZ 285416 A	27-07-1997
		PL 317071 A	03-03-1997
		RO 113350 B	30-06-1998
		SI 680967 T	28-02-1999
		SK 140296 A	08-04-1998
		US 5635485 A	03-06-1997
		US 6100404 A	08-08-2000
		ZA 9503501 A	02-05-1996
EP 0130160 A	02-01-1985	AT 31635 T	15-01-1988
		AU 569534 B	04-02-1988
		AU 3102684 A	25-01-1985
		CA 1245631 A	29-11-1988
		CY 1557 A	22-03-1991
		DE 3468336 D	11-02-1988
		DK 59185 A	08-02-1985
		ES 533586 D	16-12-1985
		ES 8603260 A	16-04-1986
		FI 850712 A, B,	21-02-1985
		GB 2151925 A	31-07-1985
		HK 70590 A	14-09-1990
		HU 35532 A	29-07-1985
		IL 72104 A	31-03-1988
		JP 4056659 B	09-09-1992
		JP 60501594 T	26-09-1985
		KR 9108364 B	12-10-1991
		NO 850447 A	06-02-1985
		NO 161715 B	12-06-1989
		NZ 208580 A	12-11-1986
		PH 22911 A	24-01-1989
		SG 55590 G	07-09-1990

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0130160 A		WO 8500110 A US 4606939 A	17-01-1985 19-08-1986
JP 02227130 A	10-09-1990	NONE	